

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N° 818

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Gilbert BENMOUSSA

Né le 6 Avril 1943, à Tunis (Tunisie)

Présentée et soutenue publiquement le

197

**A PROPOS
DES CIRRHOSES DYSGLOBULINÉMIQUES**

Président : M. BRICAIRE, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^o
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1970



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Gilbert BENMOUSSA

Né le 6 Avril 1943, à Tunis (Tunisie)

Présentée et soutenue publiquement le

197

**A PROPOS
DES CIRRHOSSES DYSGLOBULINÉMIQUES**

Président : M. BRICAIRE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1970

UNIVERSITY OF LEIDEN

THESE

LE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

LE

DR. J. J. VAN DER WOUDE

CHIRURGE EN CHEF DE L'HÔPITAL DE LA FÉLIX

Présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Leyde

pour l'obtention du

A PROPOS

DES CIRCONSTANCES PSYCHOLOGIQUES



Imprimé à Leyde chez J. J. VAN DER WOUDE

UNIVERSITY OF LEIDEN
LIBRARY
DEPARTMENT OF MEDICINE
LEIDEN, THE NETHERLANDS

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BRICAIRE

Professeur de Pathologie Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Hommages respectueux.*

I. — INTRODUCTION

On sait depuis longtemps que le sérum sanguin contient des protéines dont le taux peut varier selon les états pathologiques. Mais ce n'est que ces dernières décennies que la mise au point et les progrès incessants des techniques d'électrophorèse et d'immuno-électrophorèse ont permis de dissocier les diverses protéines sériques et ainsi d'obtenir un véritable profil électrophorétique apportant pour chaque affection des renseignements très utilisables, sur le plan diagnostique comme sur le plan pronostique.

Des perturbations des globulines sériques peuvent se produire dans différentes circonstances cliniques, dans des états inflammatoires aigus ou chroniques, dans les collagénoses, sclérodermie, lupus érythémateux généralisé, dans les affections rhumatismales, dans la maladie de Kahler, dans la maladie de Waldenstrom : pour ces deux dernières, le profil électrophorétique est si caractéristique que, retrouvé dans d'autres affections, il prendra la qualification de myélomateux, ou de type Waldenstrom.

Mais c'est en hépatologie que les dysglobulinémies prennent une signification très particulière, d'une part parce que les protéines sériques risquent d'être très perturbées par une atteinte du foie, d'autre part parce que les caractères quantitatifs et qualitatifs de ces perturbations vont dépendre de la nature et de la gravité de l'atteinte du foie.

Dans le cas particulier de la cirrhose hépatique, les perturbations biochimiques révèlent l'hyperprotidémie et précisent la formule dysglobulinémique, anormale.

Des travaux très spécialisés ont été consacrés aux dysglobulinémies dans leur ensemble, et à leur présence et leur nature dans les cirrhoses du foie. Au seuil de notre carrière médicale, que nous voulons consacrer à la médecine générale, à ce que l'on appelle parfois la pathologie interne, nous savons que les cas de cirrhose ne seront pas exceptionnellement rencontrés, et qu'il nous faut en connaître et reconnaître les éléments cliniques et biologiques. La recherche et l'étude d'une dysglobulinémie sont affaires de spécialistes qualifiés, tant dans l'obtention des résultats électrophorétiques que dans leur interprétation. Par contre, le clinicien se doit de comprendre les résultats qu'il a demandés au laboratoire. C'est donc dans un esprit d'application pratique que nous avons abordé la question des cirrhoses dysglobulinémiques ; d'éminents auteurs se sont penchés sur elle pour rechercher, étudier et interpréter les données obtenues par ces explorations biochimiques. Nous nous intéresserons davantage aux rapports entre les modifications pathologiques des protides sanguins et la présence, la nature et la gravité de l'atteinte hépatique. Depuis les travaux de Cattani et de ses collaborateurs qui ont débuté en 1951, il est possible de distinguer un type de cirrhose particulier, caractérisé par des modifications bien précises des protéines sanguines : c'est ce que l'on appelle cirrhose dysglobulinémique, considérée classiquement comme rare, mais qui avec les méthodes d'exploration actuelles, paraît moins exceptionnelle, et se charge surtout d'une signification un peu différente de celle imaginée à l'origine.

A ces acquisitions de la technique et de l'interprétation des indications obtenues, le clinicien répond par une liaison entre la biochimique et l'anatomo-clinique. Il est le premier à demander un examen électrophorétique du sérum de ses malades cirrhotiques, geste devenu systématique lors d'une exploration complète, puisque ainsi sont obtenues des précisions sur le métabolisme protéique du malade, et en particulier la capacité de synthèse protéique par le parenchyme hépatique, synthèse des α_2 -globulines. L'élévation des γ -globulines a paru parallèle au degré d'infiltration du foie par les lymphocytes et les plasmocytes, donc parallèle à l'intensité de la cirrhose.

Avant d'aborder la question des cirrhoses dysglobulinémiques, il nous faudra rappeler la succession de travaux qui ont abouti aux conceptions actuelles, et à l'établissement d'une nomenclature des protéines sériques. Nous verrons ensuite que les dysglobulinémies existent dans des états pathologiques assez divers, soit à titre de profil sérique caractéristique, soit à titre d'atteinte principale, voire isolée, la symptomatologie étant alors conséquence des anomalies protéiniques. Nous pourrons alors aborder en connaissance de cause les cirrhoses dysglobulinémiques proprement dites, en décrire les expressions cliniques et biologiques, précisées par les méthodes électrophorétiques. Ainsi se dégageront les éléments d'une classification bioclinique des cirrhoses, dont l'intérêt n'est pas seulement dogmatique, mais aussi, mais surtout, pratique, puisqu'il permet de serrer de plus près le diagnostic et le pronostic de ces redoutables et fréquentes atteintes hépatiques.

II. — HISTORIQUE

La conception d'une cirrhose dysglobulinémique remonte à 1951 avec les travaux princeps de R. Cattán, Dausset et Pariente. Ces auteurs ont en effet, dès cette époque, distingué un type très particulier de cirrhose, s'accompagnant de modifications précises des protéines sériques. Ces auteurs ont poursuivi leurs recherches pour aboutir à des descriptions fondées sur les résultats de l'électrophorèse, mis en parallèle avec la symptomatologie clinique et les aspects anatomo-pathologiques. Ils ont ainsi rapporté des cas de cirrhoses avec hyperprotidémie d'étiologie inconnue (1957), puis parlé de cirrhoses avec globulines anormales (1959). Marriq et Mougin, en 1961, décrivent les dysprotéïnémies observées par eux dans certains cas de cirrhose du foie, tandis que Michon et Largan observent une hyperglobulinémie de type myélomateux chez un cirrhotique. Bourel et ses collaborateurs, en 1964, distinguent parmi les atteintes de la glande hépatique les cirrhoses avec macroglobulinémie. Des thèses sont consacrées à la question en 1965, à Paris par Coulon, à Lyon par Robert, à Bordeaux en 1968 par Arrieu. Mais tous ces travaux, qui apportent d'ailleurs le résultat d'importantes recherches biochimiques, laissent un peu à l'arrière-plan l'aspect clinique de ces cirrhoses, et les liens entre la dysglobulinémie et l'atteinte organique et fonctionnelle du foie. A partir de 1963, Svartz et Hedman entreprennent une série de publications sur les macroglobulines, leur comportement dans diverses collagénoses, en rhumatologie, et finalement au cours des pancréatites

chroniques et des cirrhoses du foie. Varay et collaborateurs, en 1966, publient une étude clinique, biologique et protidologique des cirrhoses dysglobulinémiques parmi lesquelles trois types sont relevés : le type myélomateux, le type waldenstromien et le type cryoglobulinique. L'année 1969 apporte, elle aussi, d'importants éléments avec l'étude de Paris et collaborateurs sur les cirrhoses dysglobulinémiques.

Ainsi non seulement la notion de cirrhose dysglobulinémique est maintenant bien établie, mais encore des subdivisions ont été faites, selon le profil électrophorétique obtenu et conditionné par la prédominance de tel ou tel pic, ou au contraire par son anormale absence. On comprend alors qu'une classification ait pu être réalisée, fondée à la fois sur la clinique, l'anatomo-pathologie et les anomalies globuliniques dont la signification apparaît chaque jour avec plus de certitude.

III. — LES PROTEINES SERIQUES

La nomenclature des protéines sériques a été remaniée au fur et à mesure que l'affinement des techniques de séparation électrophorétique subdivisait des groupes que l'on avait d'abord cru homogène. Le sérum humain normal donne en analyse électrophorétique un profil qui comporte six pics :

- la fraction 1, ou pic 1, intéresse une partie des immunoglobulines les plus lentes, les IgM ;
- la fraction 2 correspond aux α_2 -macroglobulines ;
- la fraction 3 représente les IgG et les Ig2, ces dernières migrant plus rapidement et se situant à gauche des IgG ;
- la fraction 4 correspond aux β_{t_1} -A-globulines ;
- la fraction 5 est celle de la transferrine et de la céruloplasmine ;
- la fraction 6 représente les α_1 -globulines et les post-albumines divisées en quatre à huit fractions. L'albumine lui succède, ainsi qu'un pic de pré-albumine.

L'haptoglobine de type I-1 se situe sur le pic 5.

L'haptoglobine de type II-2 se répartit au niveau des fractions 3 et 5. Ce profil électrophorétique normal va connaître, dans les états pathologiques intéressant ou non la glande hépatique, des altérations caractéristiques. C'est ainsi que dans le myélome gamma A, le pic des IgA est aussi élevé et d'une aussi grande surface que celui de l'albumine ; que dans la cirrhose de Laënnec, le pic 5 est très abaissé, alors que les pics de IgA et de IgG, pic 3, sera considérablement augmenté, tandis que disparaît le relief provoqué par l'haptoglobine.

Dans le cas particulier des cirrhoses du foie, ce sont surtout les variations des gamma-globulines qui ont été étudiées et qui se sont montrées significatives pour caractériser cette atteinte hépatique, la diagnostiquer, en prévoir le pronostic. Mais il faut rappeler que dans la nomenclature actuelle, le groupe des gamma-globulines englobe à la fois les β_{2A} -A-globulines, les β_{2M} -M-globulines et les gamma-globulines. On désigne surtout par gamma 1A les anciennes β_{2A} , et par gamma 1M les anciennes β_{2M} ; enfin on parlera de gamma₂-globulines pour désigner les gamma-globulines de l'ancienne nomenclature.

Il existe plusieurs techniques d'exploration des gamma-globulines : électrophorèse sur papier, électrophorèse en gélose, immuno-électrophorèse, électrophorèse en gel d'amidon ou sur gel de polyacrylamide mise au point par Ornstein et très expérimentée en France par E. Aron, Vargues, Weill et Lamy. Chaque type d'électrophorèse de zone utilisé, papier, acétate de cellulose gélifié, gel d'amidon, gel de polyacrylamide, immunophorèse, apporte sa note personnelle au profil électrophorétique du sérum de sujets cirrhotiques. Selon les types de cirrhose et en fonction de l'évolution de chacun d'eux, on trouve d'assez grandes différences dans l'aspect de l'électrophorégramme. On ne doit donc pas s'attendre à une unicité sémiologique électrophorétique des cirrhoses, mais certains aspects vont se retrouver dans des circonstances cliniques identiques, ce qui donne une signification au profil obtenu pour un cirrhotique donné.

Nous verrons les aspects biocliniques des cirrhoses du foie. Ici, nous voudrions décrire les gamma-globulines telles qu'elles se présentent dans les cirrhoses et selon la technique utilisée.

1) Electrophorèse sur papier

Ce fut d'abord l'électrophorèse en veine liquide qui fut employée, en 1952, pour étudier les gamma-globulines chez les cirrhotiques. Cette méthode avait déjà permis de constater avec Good que l'al-

bumine et les α_2 -globulines étaient basses, et qu'un pic élevé et large se situait au niveau de ces dernières. Mais il fallut l'utilisation de l'électrophorèse sur papier pour que Wième, Groulade, Régniers confirment la chute de l'albumine et une élévation constante très évocatrice des gamma-globulines. Wième, en particulier, avait montré que le protéinogramme avait, du fait de cette élévation des gamma-globulines, un aspect particulier, la zone joignant les bêta-globulines aux gamma-globulines paraissant floue, les gamma-globulines rapprochées des bêta-globulines réalisant ce que l'on a appelé l'aspect de « soudure bêta/gamma », de grande valeur diagnostique, rencontré seulement dans les cirrhoses ; toutefois, cet aspect n'est pas absolument constant, on peut pourtant lui attribuer, lorsqu'il existe, une haute signification. En précisant les pourcentages des diverses fractions des protéines sériques, Groulade a décrit quatre stades biologiques des états cirrhotiques :

- un stade de début, au cours duquel l'albumine est légèrement abaissée, tandis que les globulines bêta et gamma se situent à la limite supérieure du taux normal. Globalement, la protidémie est normale ;
- un stade ultérieur marqué par une chute plus importante de l'albumine, tandis que s'élèvent les bêta et gamma-globulines, ainsi que les α_2 -globulines ; la protidémie totale est ainsi augmentée ;
- au stade de la décompensation de la cirrhose, l'albumine a poursuivi sa chute, les globulines bêta et gamma se sont encore élevées, réalisant l'aspect de soudure bêta/gamma, les α_2 -globulines sont à un taux normal, la protidémie totale est plus ou moins massivement augmentée ;
- dans les évolutions très graves, les cirrhoses donnent lieu à un syndrome biologique particulier, caractérisé par la chute de l'albumine, une élévation importante de la fraction gamma-globulinique, une protidémie totale basse.

Selon Cattani, les cirrhoses à évolution grave sont caractérisées, sur le plan biochimique, par une protidémie élevée, une élévation

du taux des globulines bêta et gamma, mais sans réalisation de la soudure bêta/gamma, enfin l'apparition d'un composé lourd qui présente des propriétés proches de celles de la macroglobuline de Waldenstrom.

2) Electrophorèse en gélose

Elle confirme les caractéristiques électrophorétiques trouvées avec la méthode de l'électrophorèse sur papier, mais leur ajoute quelques éléments supplémentaires.

Wième et De Mélénaère se sont attachés à l'étude de la soudure bêta/gamma et de diverses fractions existant dans le groupe des globulines gamma₂. En ce qui concerne la soudure bêta/gamma, trois éventualités semblent possibles :

- dans 40 % des cas, les globulines gamma₂ rapides sont augmentées dans de telles proportions qu'un pic protéique indépendant et assez large est obtenu ; dans cette zone, des gamma₁-globulines semblent venir se greffer sur ce pic. On constate en outre une élévation globale des gamma₂-globulines sans que rien de particulier ne soit noté pour les gamma₂-globulines lentes ;
- dans 40 % des cas, les gamma₂-globulines rapides sont moins augmentées, il n'y a pas de pic particulier, mais un rapprochement entre gamma₁ et gamma₂-globulines, ces dernières étant globalement augmentées sans rien de particulier au niveau des gamma₂-globulines lentes ;
- dans 20 % des cas enfin, ce sont les gamma₂-globulines rapides qui sont également augmentées, mais avec en outre une partie des gamma₂-globulines à migration plus lente que dans les autres 80 %.

L'électrophorèse a permis de mettre en évidence dans certains sérums humains normaux plusieurs fractions de gamma₂-globulines, aspect retrouvé par Wième chez certains cirrhotiques. Au total, cinq fractions de gamma₂-globulines ont été décelées, une fraction

migrant comme les γ_2 -globulines habituelles et deux fractions situées de part et d'autre de la bande normale.

Chez certains cirrhotiques, il existe des γ_2 -globulines à migration lente ; l'étude électrophorétique en gélose a permis à Wième de constater que certaines fractions de γ_2 -globulines restaient proches du point de déposition, alors que d'autres présentaient une faible vitesse de migration, en avant de la ligne de mobilité zéro, et que d'autres enfin migraient derrière cette ligne. Ce profil électrophorétique, possible dans certaines cirrhoses, se voit surtout dans les hépatites.

L'électrophorèse en gélose permet donc de retrouver la soudure bêta/gamma vue d'abord avec la méthode sur papier et de déceler plusieurs fractions dans le groupe des γ_2 -globulines sériques chez les cirrhotiques, enfin de montrer la présence de γ_2 -globulines à migration anormalement lente.

3) Immuno-électrophorèse

La méthode a permis de mettre en évidence une augmentation de la ligne des γ_{1A} -globulines, des γ_{1M} -globulines et des γ_2 -globulines.

En ce qui concerne les γ_{1A} -globulines après épuisement de l'immun-sérum par les γ_2 -globulines, la ligne des γ_{1A} -globulines est plus longue, plus nette chez le cirrhotique que chez le sujet normal. Bourel considère comme constante l'élévation des γ_{1A} -globulines chez le cirrhotique, alors que Fauvert la juge inconstante, deux fois sur trois au plus, cette fraction globulinique ayant presque toujours un aspect normal. Il existe donc certaines discordances sur l'aspect des γ_{1A} -globulines sériques dans les cirrhoses. Vêrain pense qu'il faut être prudent dans l'interprétation quantitative des modifications des γ -globulines sériques avec la méthode immuno-électrophorétique.

En ce qui concerne les γ_{1M} -globulines, l'arc γ_{1M} est souvent difficile à mettre en évidence dans le sérum normal,

mais il peut être très net en cas de cirrhose, ce qui correspond à un taux cinq ou six fois supérieur à la normale. Cependant, ici encore, les interprétations diffèrent sur la fréquence d'une élévation appréciable des γ_{1M} -globulines dans les cirrhoses : Fauvert la trouve dans 95 % des cas, Véraïn la fait dépendre du stade évolutif de la cirrhose : 57 % dans les cirrhoses décompensées, 18 % dans les hépatomégalias. L'arc prend tout son intérêt dans les cirrhoses avec macroglobulinémie, où il dessine une double courbure, ou un arc à grand rayon. Dans certaines cirrhoses, Véraïn a trouvé des γ_{1C} -globulines, difficiles à mettre en évidence chez le sujet normal, mais qui chez le cirrhotique représenteraient un signe de gravité, présent dans un tiers des formes décompensées. Les γ_2 -globulines sont constamment élevées dans les cirrhoses.

La méthode immuno-électrophorétique paraît donc précieuse dans l'étude des sérums de cirrhotiques, en expliquant que l'aspect de blocage bêta/gamma provient d'une élévation massive de certaines fractions à migration intermédiaire entre bêta et γ_2 , enfin en montrant la possibilité de macroglobulines au cours des cirrhoses. Mais elle n'apporte pas d'éléments autres que ceux de l'électrophorèse sur papier ou en gélose, qu'elle se borne à confirmer.

4) Electrophorèse en gel d'amidon

Elle montre seulement une élévation de l'ensemble des γ -globulines ; mais en présence de macroglobulines, qui ne migrent pas dans ce mode d'électrophorèse, elle devient par conséquent intéressante.

Les cirrhoses macroglobulinémiques ont été décrites par Bourel, par Pirot, comme comportant un syndrome biologique particulier, vitesse de sédimentation globulaire très accélérée, épreuve au thymol très perturbée, protidémie variable, significative si elle est élevée, tache anormale au niveau des globulines γ_1 ou γ_2 sur l'électrophorèse sur papier. Lors de l'électrophorèse en gel d'ami-

don, une partie des protéines ne migre pas : il existe donc dans ces sérums une macroglobuline proche de celle de la maladie de Waldenström.

Lorsque le sérum du cirrhotique apparaît très pathologique, hyperprotidique, aux mesures classiques d'électrophorèse il est avantageux d'ajouter l'électrophorèse en gel d'amidon, qui permettra de mettre en évidence, si elle est présente, une macroglobuline.

5) Electrophorèse sur gel de polyacrylamide

Ici la séparation s'effectue sur cylindre de verre et l'intégration optique des disques obtenus fournit un diagramme dont les pics correspondent aux disques du gel. Pour obtenir une parfaite interprétation, il faut déterminer le type d'haptoglobine du sérum par coloration séparée d'un mélange de sérum et d'hémoglobine au moyen du réactif eau oxygénée-benzidine.

Le sérum humain en électrophorèse sur gel de polyacrylamide donne, chez le sujet normal, un profil constant que Aron, Vargues et Weill pensent pouvoir adopter comme une véritable carte d'identité sérique. Toute altération de ce profil électrophorétique peut être considérée comme pathologique et est particulièrement précieuse en hépatologie. Dans l'ictère grave, tous les pics disparaissent, sauf celui de l'albumine, des immunoglobulines G et M et des $\alpha_2 M$; l'électrophorèse n'est pas perturbée dans l'ictère rétionnel, mais dans l'ictère par hépatite il y a élévation des IgG. Mais c'est surtout dans la cirrhose alcoolique que le tracé est le plus typique et beaucoup plus constant qu'en électrophorèse sur papier, puisqu'il est retrouvé par Aron dans 125 cirrhoses sur 126 : il y a augmentation des IgA, caractéristique de la cirrhose alcoolique même à son début, ce qui est confirmé par immunoelectrophorèse. La méthode permet le dépistage de l'atteinte alcoolique du foie à un stade très précoce, alors que les lésions sont encore réversibles si le sevrage est absolu. L'électrophorèse sur gel de polyacrylamide permet à coup sûr le dépistage d'une dysglobulinémie, donc le diagnostic précoce d'une maladie de Kahler,

avant toute manifestation clinique. La situation du disque large et épais permet de porter aussitôt le diagnostic de myélome IgA, ce que naguère on appelait bêta-myélome, ou myélome IgG, ancien gamma-myélome. Le diagnostic de la maladie de Waldenstrom se fait par défaut, puisque l'hyper-gamma-globulinémie massive constatée sur l'électrophorèse sur acétate de cellulose ne s'inscrit pas sur le gel de polyacrylamide, relativement imperméable aux macroglobulines.

L'électrophorèse sur gel de polyacrylamide représente donc un nouveau progrès, par sa simplicité, sa rapidité, sa précision, et cela en particulier en hépatologie, pour le dépistage de la cirrhose alcoolique, qui se caractérise par l'augmentation préférentielle des immunoglobulines A. Elle est très utile également dans les dysglobulinémies du myélome de Kahler, dans la maladie de Waldenström.

IV. — LES DYSGLOBULINEMIES EN DEHORS DES AFFECTIONS HEPATIQUES

Les études immuno-électrophorétiques du sérum ont été appliquées à un certain nombre d'états pathologiques non hépatiques, et il a été ainsi possible de constater des anomalies de migration des macroglobulines, y compris le facteur rhumatoïde, qui suit les gamma-globulines rapides. Les macroglobulines ne sont pas toutes dissociables par électrophorèse, alors qu'elles le sont par ultracentrifugation et hémagglutination. Les macroglobulines ont été ainsi étudiées dans le myélome, où elles donnent une réaction d'hémagglutination positive et, dans d'autres tumeurs malignes, où les valeurs ne sont élevées qu'en cas de métastases. Une série de déterminations faites par Svartz dans des affections fort diverses a permis d'établir que le pourcentage de macroglobulines gamma variait lorsqu'on le précisait par l'ultra-centrifugation, le test de l'hémagglutination et le test de précipitation par le froid. Un tableau établi par Svartz illustre cette notion :

L'analyse électrophorétique des macroglobulines sériques dans divers états pathologiques, a permis à Svartz de distinguer trois types d'altérations dans les courbes :

- le premier type est caractérisé par une élévation et une modification des gamma-macroglobulines. A ce groupe électrophorétique appartiennent les maladies du collagène et l'arthrite rhumatoïde ; toutefois, il faut se rappeler que le lupus érythémateux généralisé présente des altérations profondes des globulines, mais d'un caractère différent ;

<i>Affection</i>	<i>Macroglobulines (en %)</i>
Lupus érythémateux généralisé	4,0 7,1 6,6 8,6 6,8 8,2
Myélome	1 7,3
Psoriasis	3,2
Psoriasis + arthrite rhumatoïde ..	3,8
Périartérite noueuse	7,2 6,4
Sclérodermie	6,5
Thrombophlébite	7,4
Côlite ulcéreuse	6,1
Ictère	6,9
Cancer du poumon	7,6 7,3 5,7 3,3 8,9
Cancer gastrique	8,0
Cirrhose du foie	8,3 10,2 10,9 13,6 6,5 11,8
Cirrhose décompensée et diabète ..	14,1
Pancréatite chronique	7,6 7,9 13,6
Pancréatite et cirrhose	10,5

- le second type d'altérations des courbes électrophorétiques comporte également une élévation des macroglobulines, mais intéressant surtout l' α_2 M avec élévation de gamma M plus modérée ou même absente. C'est ce que l'on observera souvent dans la pancréatite chronique, qui s'accompagne d'une macroglobulinémie modérée ;
- le troisième type présente une augmentation des gamma M, mais l'altération la plus accusée est une élévation globale des gamma-globulines, provoquée surtout par les gamma G ou 7S globulines. Cette altération se voit surtout dans les affections hépatiques, dans la cirrhose en particulier.

Dans la maladie de Waldenstrom enfin, l'élévation porte surtout sur les globulines gamma M.

Or nous allons le voir, les altérations électrophorétiques chez les cirrhotiques peuvent présenter une similitude totale avec celles de la maladie de Kahler, et l'on parlera de cirrhoses pseudo ou para-myélomateuses, ou avec celles de la maladie de Waldenstrom, et l'on parlera de cirrhoses para ou pseudo-waldenstromiennes.

V. — LES CIRRHOSES DYSGLOBULINEMIQUES

Les cirrhoses dysglobulinémiques, depuis leur description princeps il y a bientôt deux décennies par Cattani, ont été considérées comme rares. On doit, en effet, les distinguer des formes comportant une hyper-gamma-globulinémie globale simple, beaucoup plus fréquente. Mais avec l'extension des examens électrophorétiques du sérum, devenus quasi systématiques, avec l'amélioration des techniques, ces formes de cirrhoses dysglobulinémiques doivent perdre leur caractère d'exception.

Paris, Gérard, Paris et Filoche, en 1969, faisaient une publication à la Société de Gastro-Entérologie de la Région du Nord et disaient avoir pu isoler, en l'espace de dix-huit mois, 24 cirrhoses présentant des anomalies importantes de la répartition des protéines sériques. Dans 16 cas, il s'agissait d'une simple augmentation des gamma-globulines intéressant de façon comparable et simultanée les trois principaux groupes d'immuno-globulines. On ne peut donc leur appliquer le qualificatif de cirrhoses dysglobulinémiques, à réserver aux cirrhoses avec augmentation préférentielle et importante d'une seule immunoglobuline.

Ce critère s'est appliqué à 6 observations des auteurs lillois ; elles concernaient toutes des adultes âgés, de quarante à soixante ans, 4 hommes et 2 femmes, l'alcoolisme étant indiscutablement à l'origine de la cirrhose dans 5 cas sur 6. Cinq de ces cirrhoses dysglobulinémiques étaient de type myélomateux, comportant une augmentation soit des globulines gamma A, soit des globulines gamma G. Un seul cas de cirrhose pseudo-waldenströmienne a été relevé, avec élévation des globulines gamma M. Dans cette série,

on ne trouve aucun cas de cryoglobulinémie. Il ne s'agit pas d'affections à rattacher aux dysglobulinémies, maladies autonomes, Kahler ou Waldenstrom, mais d'une modalité évolutive particulière de la cirrhose. Le diagnostic doit différencier ces formes de la simple hyperglobulinémie globale, d'un pronostic moins péjoratif que celui des dysglobulinémies.

La cirrhose hyperprotidique dysglobulinémique a une allure clinique assez bien précisée : le début est presque toujours insidieux, sous la forme d'une asthénie progressive, de petites hémorragies, épistaxis, gingivorragies, ecchymoses ; parfois aussi, tout se borne à une baisse de l'état général, qui incite le malade à consulter. S'installe alors une anorexie tenace, tandis qu'apparaissent des douleurs abdominales, diffuses, ou assez souvent localisées à l'hypocondre droit. Ces douleurs avaient attiré l'attention de Cattani qui avait alors décrit les cirrhoses splénogènes avec lithiasie responsable des douleurs.

A l'examen clinique, on se trouve devant un tableau de cirrhose banale :

Le foie est trouvé plus ou moins gros, mais dans certains cas, il est atrophique. La rate est le plus souvent augmentée de volume. Il est rare que l'ascite soit constatée, sauf à la période terminale de l'évolution. S'ils sont présents, les œdèmes demeurent discrets. L'ictère est inconstant, mais lorsqu'il est présent, on le décrit comme tenace, évoluant par poussées.

Les hémorragies ne sont pas rares : ce sont des hématémèses et du mélæna, des épistaxis surtout, des gingivorragies, du purpura, des ecchymoses. Le syndrome hémorragique peut prendre une importance telle que des transfusions deviennent nécessaires à plusieurs reprises.

La notion de pigmentation avait été indiquée dès les premières descriptions par Cattani et Michon : la mélanodermie est fréquente. Son siège de prédilection est la région dorsale et la face, avec une coloration rappelant plus la mélanose de Riehl que le diabète bronzé ou la maladie d'Addison.

L'examen radiologique révèle assez souvent la présence de varices œsophagiennes.

La laparoscopie lève tous les doutes, s'il y en avait. Car l'aspect est bien celui d'une cirrhose banale, très proche de la cirrhose de Laënnec. Dans quelques cas, une ponction-biopsie du foie a été pratiquée, montrant la présence de très importantes lésions de sclérose annulaire.

En somme, ni la clinique, ni la radiologie, ni la laparoscopie et l'anatomo-pathologie ne distinguent la cirrhose dysglobulinémique d'une cirrhose banale et surtout d'une cirrhose d'origine éthylique. C'est le laboratoire, avec les renseignements biochimiques qu'il va fournir, qui donnera l'orientation du diagnostic.

Il y a d'abord à interroger les examens classiques, systématiques, qui d'ailleurs ne donneront que des réponses attendues chez un cirrhotique :

— *La numération-formule sanguine* : l'anémie est constante, stable, sévère, avec parfois un chiffre de 2.300.000 globules rouges. On peut l'expliquer d'une part par le syndrome hémorragique, donc la spoliation sanguine qu'il entraîne, mais d'autre part avec la brièveté de vie des hématies, toujours réduite de moitié dans toutes les cirrhoses. En cas de splénomégalie importante, une origine splénique de l'anémie est également possible, la splénectomie entraînant une remontée rapide du chiffre des globules rouges.

Les plaquettes sanguines sont trouvées soit à un taux normal, soit au contraire abaissées. La rétraction du caillot, le temps de saignement sont normaux, alors que le taux de prothrombine est très abaissé. Le fibrinogène est normal.

— *La formule blanche* est altérée, une leucopénie est de règle, peut-être elle aussi d'origine splénique ; si l'on pratique une splénectomie, il n'est pas rare de voir survenir une hyperleucocytose franche, allant parfois jusqu'à 17.000 ou 20.000 leucocytes par mm^3 . La leucopénie ne survient qu'en cas de splénomégalie importante.

Le médullogramme demeure normal, au plus présente-t-il une légère lymphocytose, mais jamais de formes anormales.

La ponction-biopsie du foie doit être pratiquée chaque fois que la crase sanguine sera normale. On se trouve toujours devant

des images de cirrhose typique, de larges bandes de sclérose isolant des nodules hépatiques, réalisant une sclérose disséquante majeure, très inflammatoire, beaucoup plus importante que dans une cirrhose classique. Les lésions parenchymateuses peuvent être importantes, les îlots d'hépatocytes survivant paraissent avoir perdu toute valeur fonctionnelle. A la laparoscopie, le foie est gros ou atrophie, sa surface d'aspect cirrhotique typique est irrégulière du fait de la présence de petits nodules.

Tout se joue, en définitive, autour des modifications des protides sanguins, dominées par l'hyperprotidémie relative et par la dysglobulinémie. L'hyperprotidémie peut atteindre ou dépasser 110 g par litre ; la sérum-albumine conserve cependant des taux normaux ou peu augmentés, alors que les globulines bêta et gamma vont s'élever massivement, rendant compte à elles seules de l'hyperprotidémie, car les globulines alpha ne sont jamais augmentées. Nous verrons plus loin comment interpréter ces perturbations.

La vitesse de sédimentation, toujours augmentée dans les cirrhoses, connaît dans les formes dysglobulinémiques des accélérations massives, avec des chiffres de l'ordre de 100 en première heure, 140 en deuxième heure. Selon Cattani, cette élévation des chiffres de sédimentation qui est vue dans les états d'hyperglobulinémie primitive, par exemple chez les Noirs Africains, est provoquée directement par l'augmentation des protides sanguins.

Les méthodes d'électrophorèse, dont nous avons donné les résultats d'ensemble, sont essentielles pour préciser le type de globuline en excès. L'électrophorèse, sur papier, en gel, montre quel est le pic en cause, gamma ou bêta-globulines, puisqu'il n'y a jamais de pic alpha. Le bloc bêta-gamma caractéristique est très fréquemment trouvé, bloc compact formant un pic homogène, différent des dysglobulinémies de Waldenstrom ou de Kahler.

L'immuno-électrophorèse met régulièrement en évidence une augmentation des bêta_{2M}-globulines et des gamma-globulines, les alpha-globulines étant le plus souvent normales. On ne trouve pas de protéine anormale.

L'examen électrophorétique n'a qu'une valeur qualitative, qui dose des globulines physiologiques, normales, et il n'aura de signi-

fication que si l'augmentation est très importante. Toutefois, si au lieu d'une traînée très faible qui est formée par les globulines normales, on trouve un trait épais et bien marqué, on peut en conclure que, quantitativement aussi, les globulines sont anormales.

Le test à l'eau distillée de Sia permet de déceler la présence de macroglobulines sériques. Dans les cirrhoses hyperglobulinémiques, le test de Sia (0,2 cm³ de sérum déposé au contact de la surface d'eau distillée contenue dans une pipette donne, si des macroglobulines sont présentes, une traînée blanchâtre, le tube prenant ensuite un aspect laiteux) est toujours positif dans les cirrhoses hyperglobulinémiques.

La fiche réticulo-endothéliale de Sandor, modifiée par Vargue, donne une interprétation graphique très précise de la réaction de Sia ; la courbe est caractéristique dans la cirrhose hyperprotidémique.

L'ultra-centrifugation, après que l'immuno-électrophorèse a mis en évidence qualitativement la présence de la bêta_{2M}-globuline, permettra de préciser s'il s'agit simplement de l'augmentation quantitative de la macroglobuline bêta_{2M} normale, physiologique, ou s'il s'agit d'une macroglobuline pathologique, telle celle de Waldenstrom, qui est de 23 S au lieu de 17 S.

* *

Les cirrhoses dysglobulinémiques sont donc hyperprotidémiques par hyperglobulinémie, avec des taux atteignant 121 g/litre ; les tests de floculation sont extrêmement positifs, le test de Sia est positif ; à l'électrophorèse, on constate un pic bêta/gamma sans plage intermédiaire ; à l'immuno-électrophorèse, la présence de bêta_{2M}-globulines ; à l'ultra-centrifugation, d'une macroglobuline à un taux inférieur à 10 % avec une constante de sédimentation autour de S17-S20.

Sur le plan étiolo-nosologique, des rapports sont à discuter :

- entre cirrhose hyperprotidémique et macroglobulinémie de Waldenstrom ;
- entre cirrhose hyperprotidique et cirrhose banale.

1) Cirrhose hyperprotidique dysglobulinémique et macroglobulinémie de Waldenstrom

De grandes analogies existent sur le double plan clinique et biologique. Il s'agit de sujets ayant atteint la cinquantaine, présentant une atteinte hépato-splénique, une tendance hémorragique, purpura, épistaxis, et surtout une modification des protides sanguins avec élévation de la β_{2M} -globuline. L'identité des symptômes cliniques incite à penser qu'ils sont l'expression de la dysglobulinémie elle-même. Toutefois, la dysglobulinémie, *a priori* semblable dans les deux affections, présente pour chacune d'elles des caractères distinctifs, car leurs ressemblances sont qualitatives mais non quantitatives.

L'électrophorèse sur papier montre, dans la cirrhose dysglobulinémique, une augmentation des globulines bêta et gamma, les β_{2M} -globulines y sont englobées, sans séparation, avec un pic à large base ; dans la maladie de Waldenstrom, le pic est élevé, pointu, sa base est étroite.

L'immuno-électrophorèse montre, dans la cirrhose dysglobulinémique, la présence de β_{2M} -globulines, normales mais en excès, alors que dans la maladie de Waldenstrom, il s'agit de paraprotéines. Toutefois, ces globulines pathologiques sont constatées dans certaines cirrhoses dysglobulinémiques, dites alors pseudo ou para-waldenstromiennes.

L'ultra-centrifugation sépare les deux affections pour le taux des macroglobulines, supérieur à 10 % dans la maladie de Waldenstrom, alors que ce taux, dans la cirrhose dysglobulinémique, va être très modéré, ou même nul.

2) Cirrhose dysglobulinémique et cirrhose banale

Dans les cirrhoses banales, les β_{2M} -globulines sont parfois trouvées augmentées. L'hyperprotidémie globale, par élévation des globulines, s'observe non exceptionnellement dans les cirrhoses améliorées par le traitement corticoïde.

On a décrit de tels faits sous le nom de *cirrhose hyperprotidique d'étiologie inconnue*, observée chez des femmes ménopausées ; mais aussi des *cirrhoses hyperprotidiques cryptogénétiques* chez l'homme ; ou encore dans l'*alcoolisme chronique*. C'était là une première classification des cirrhoses hyperprotidiques dysglobulinémiques, proposée par Cattán, par Pieragnoli.

Il reste à expliquer le syndrome biologique si particulier de certaines cirrhoses hyperprotidiques qui, de surcroît, sont dysglobulinémiques. Ces formes s'observent dans les deux sexes, la cirrhose peut être soit atrophique, soit hypertrophique, ascitique ou non, l'hypersplénisme est inconstant. Il n'est pas déraisonnable alors de penser que la cirrhose dysglobulinémique n'est qu'une forme évolutive particulière de la cirrhose et qu'elle appartient alors au groupe des macroglobulinémies. Ainsi considérée, la dysglobulinémie n'est plus qu'un syndrome biologique particulier, susceptible d'apparaître au cours de l'évolution d'une cirrhose, l'étiologie n'étant pas déterminante (G. Robert). Si cette conception est acceptée, il faut modifier la terminologie et parler de cirrhose avec dysglobulinémie, et non plus de cirrhose dysglobulinémique, car cette expression pré-suppose qu'il s'agit d'une entité nosologique particulière.

Cette conception n'est pas à exclure *a priori*, mais il reste à expliquer pourquoi et comment un syndrome biologique si particulier est capable de survenir chez certains cirrhotiques, et non chez tous.

Selon P. Michon, les cirrhoses avec dysglobulinémie ne représentent qu'un mode réactionnel particulier. L'existence de l'hypergamma-globulinémie exprime la réaction du stroma : syndrome inflammatoire d'une grande intensité, provoqué par la participation importante du système réticulo-endothélial sur un terrain particulier.

Selon Cattán, il y a lieu de se demander si la cirrhose est primitive et la dysglobulinémie secondaire, ou au contraire si la dysglobulinémie est primitive et la cirrhose secondaire. Reprenant des travaux vieux d'un demi-siècle, avec provocation expérimentale de lésions hépatiques dégénératives par des injections répétées d'ex-

traits lipidiques de foie de l'animal lui-même (Fiessinger, P. Etienne Martin et Thévenin), Cattán s'était demandé si cette étio-pathogénie ne valait pas également pour les cirrhoses avec dysglobulinémie.

Plus récemment encore, Ch. Debray s'est attaché à l'étude des anticorps-antifoie dans le sang circulant, en utilisant la méthode de l'hémagglutination passive de Boyden, l'antigène étant le foie humain normal. Ce qui l'amène aux conclusions suivantes :

- *dans les cirrhoses éthyliques*, les anticorps antifoie vont de pair avec une poussée inflammatoire marquée par l'élévation des gamma-globulines et par les tests de floculation très positifs. Mais une poussée inflammatoire peut se produire sans anticorps-antifoie circulants, de même une hyper-gamma-globulinémie élevée peut être observée sans anticorps circulants toujours secondaires à la poussée et non provoqués par elle ;
- *dans les cirrhoses inflammatoires évolutives* avec hyper-gamma-globulinémie très importante, des auto-anticorps-antifoie sont trouvés constamment, mais leur responsabilité dans l'hépatite ne saurait être affirmée. Il peut y avoir un processus inflammatoire général traduit par l'hyper-gamma-globulinémie, les cellules hépatiques étant à l'origine des anticorps-antifoie, conséquence et non cause de la lésion hépatique.

Dans les cirrhoses avec dysglobulinémie, il existe bien des anticorps-antifoie, mais leur mécanisme pathogénique reste inconnu. Et tout revient à la question posée par Cattán, il y a maintenant un quart de siècle, et à laquelle aucune réponse précise n'a encore été donnée : la cirrhose est-elle primitive et la dysglobulinémie secondaire, ou, au contraire, la dysglobulinémie est-elle le fait primitif entraînant secondairement la cirrhose ?

* *

Pour terminer sur un plan plus pratique, nous dirons que les résultats obtenus par l'exploration électrophorétique des globulines sériques chez les cirrhotiques peuvent se schématiser comme suit :

- fréquence de l'hyper-gamma-globulinémie : dans les trois quarts des cas de cirrhose dysglobulinémique, le taux des gamma₂-globulines se situe entre 22 et 37 % ; sur le tracé électrophorétique, les gamma-globulines forment une tache plus ou moins étalée, mordant sur les zones de mobilité lente et rapide, sans pic de migration lente ;
- en ce qui concerne la soudure bêta/gamma, le bloc, celui-ci peut être complet, ou seulement partiel ; c'est un aspect fréquent dans les cirrhoses mais non constant, puisqu'on ne l'observe que dans 50 % des cas, et aussi parfois en dehors de la cirrhose.

On a cherché à donner une signification pronostique aux aspects électrophorétiques globuliniques trouvés dans les cirrhoses. Selon les travaux de Borel et de ses collaborateurs, le pronostic ne saurait se fonder avec netteté en fonction de la migration, plus ou moins rapide, de la fraction la plus lente des gamma₂-globulines : en effet, le pourcentage de décès par rapport au nombre total de sérums de cirrhotiques examinés est sensiblement égal à 10 %, que les migrations soient lentes ou intermédiaires. Au plus, on pourrait dire que la constatation de la partie la plus lente des gamma₂-globulines migrant à plus d'un centimètre du départ lorsque l'albumine migre de cinq centimètres, doit être considérée comme de bon pronostic relatif.

Il est certain que la gravité du pronostic augmente en fonction du taux des gamma-globulines, et l'on arrive à des taux allant de 10 à 21 % pour la mortalité selon le taux des globulines sériques et la vitesse de migration de la plus lente des gamma₂-globulines.

L'image de soudure bêta/gamma paraît avoir une certaine signification, plus nette que celle de la migration plus ou moins rapide de la fraction la plus lente des gamma₂-globulines. Ce bloc bêta/gamma s'observe plus fréquemment dans les cirrhoses d'évolution rapidement mortelle ; toutefois, on le rencontre également dans les cirrhoses décompensées ou non.

Comme toutes les explorations biochimiques, l'étude et les résultats de l'électrophorèse du sérum chez les cirrhotiques ont

permis de disposer de renseignements supplémentaires sur le comportement anormal des globulines chez certains cirrhotiques, et de dégager un syndrome biologique particulier de dysglobulinémie, avec un profil détaillé pour les diverses catégories de protéines. Il reste cependant à trouver la réponse à bien des questions, dont la principale est d'ordre physio-pathogénique : de la cirrhose et de la dysglobulinémie, laquelle est primitive, laquelle est secondaire ? S'agit-il d'une entité autonome distincte, méritant le nom de cirrhose dysglobulinémique, ou d'un mode réactionnel particulier plus justement appelé alors cirrhose avec dysglobulinémie ?

On voit que malgré l'extrême intérêt d'une exploration électrophorétique du sérum cirrhotique, ses résultats viennent compléter un dossier sans toujours en modifier sensiblement la signification globale. En analysant les détails de la courbe électrophorétique, il semble que dans une certaine mesure un pronostic puisse être dégagé, portant surtout sur l'élévation globale des protéines sériques, sur l'augmentation des γ_2 -globulines de migration la plus lente, sur la présence et l'importance du bloc bêta/gamma. Mais l'interprétation du profil électrophorétique n'a de valeur que replacée dans le contexte clinique, anatomo-pathologique et biochimique de la maladie...

CONCLUSIONS

I. — L'étude électrophorétique du sérum permet de dresser un profil, normal ou pathologique, des différentes globulines physiologiquement présentes dans le sang. On a cherché à établir les limites du normal et les aspects pathologiques de la formule globulinique en fonction des éléments de la clinique, de l'anatomo-pathologie, de la biochimie. En hépatologie, et plus particulièrement dans les cirrhoses, cette étude des globulines sériques s'est révélée d'un très grand intérêt diagnostique et pronostique.

II. — Les perturbations de la protéinémie chez le cirrhotique sont connues depuis longtemps. Mais avec les techniques actuelles, il est possible de préciser le type de globulines responsable de l'élévation globale protidique, et aussi de déceler la présence de macroglobulines pathologiques, type myélomateux et type waldenstromien.

III. — Tout n'est pas encore élucidé dans ces dysglobulinémies découvertes chez certains cirrhotiques. S'agit-il d'un mode réactionnel secondaire à l'atteinte cirrhotique primitive du foie, donc d'une cirrhose avec dysglobulinémie, ou, au contraire, d'une dysglobulinémie entraînant la lésion hépatique, donc d'une cirrhose dysglobulinémique ? Cette dernière serait alors une entité nosologique autonome, à rattacher au groupe des dysglobulinémies, où figurent la maladie de Kahler et la maladie de Waldenstrom. Mais

certaines cirrhoses dysglobulinémiques révèlent la présence de ces globulines anormales, myélomateuses, waldenstromiennes, ce qui complique encore la classification des cirrhoses dysglobulinémiques.

IV. — Les perturbations électrophorétiques chez les cirrhotiques ne correspondent pas toujours nécessairement à un certain degré évolutif, à une certaine gravité de l'atteinte hépatique. Cependant, dans l'ensemble, les résultats obtenus par l'électrophorèse du sérum apportent des notions utilisables, auprès des autres renseignements constituant le dossier du malade, à prendre en considération en particulier dans l'établissement du diagnostic et du pronostic de la cirrhose du foie avec dysglobulinémie.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
BRICAIRE

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- ARON (E.), VARGUES (R.), WEILL (J.D.), LAMY (J.L.). — L'électrophorèse en gel de polyacrylamide. Son intérêt en hépatologie et particulièrement dans les cirrhoses. (*Arch. Mal. App. Dig.*, 1969, **58**, pp. 41-50.)
- L'électrophorèse des protéines sériques sur gel. (*Presse Méd.*, 7 février 1970, **78**, pp. 331-332.)
- ARRIEU (A.B.). — Les cirrhoses avec hyper-gamma-globulinémies. (*Thèse*, Bordeaux, 1968.)
- BOUREL (M.), HARTMANN (L.), LENOIR (P.), PIROT (D.), CHAUVEL (A.). — Cirrhoses avec macroglobulinémie. (*Ann. Biol. Clin.*, 1964, pp. 519-531.)
- CATTAN (R.), DAUSSET (J.), PARIENTE. — Cirrhoses d'origine sanguine. (*Presse Méd.*, 17 novembre 1951, **63**.)
- CATTAN (R.), CARRASSO (R.), VÉSIN (P.), BURTIN (P.). — Les cirrhoses avec hyperprotidémie d'étiologie inconnue. (*Revue Int. Hépatologie*, 1957, **1**, pp. 33-42 ; — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1957, pp. 608-620.)
- CATTAN (R.), VÉSIN (P.). — Cirrhoses et globulines anormales. (*Sang*, 1959, **30**, pp. 805-815.)
- CATTAN (R.), VÉSIN (P.), HIRSCH-MARIE (H.). — Les cirrhoses avec hyperprotidémie, nouvelles études cliniques et biologiques. (*Sem. Hôp. Paris*, octobre 1961, pp. 2714-2717.)
- COHEN (R.), BOHANNON (R.), WALLENSTEIN (R.). — Waldenström's macroglobulinemia. A study of ten cases. (*Am. Journ. Pathol.*, 1961, **38**, pp. 61-70.)

- DEUTSCH (H.F.), MORTON (J.J.). — Dessication of serum macroglobulins. (*Science*, 28 mars 1957, **125**, pp. 600-601.)
- DUPUY (R.). — Cirrhose éthylique compensée, purpura inflammatoire, cryoglobulinémie et lymphosarcome. (*Soc. Nat. Fr. Gastro-Entérol.*, 12 décembre 1966.)
- HIRSCH-MARIE (H.), VÉSIN (P.), CATTAN (R.). — Dysglobulinémies atypiques au cours des cirrhoses hépatiques. (*Sem. Hôp. Paris*, 26 novembre 1962, **38**, pp. 3602-3607.)
- KUNKEL (H.G.). — Extreme hypergammaglobulinemia in young woman with liver disease of unknown etiology. (*Journ. Clin. Invest.*, juin 1951, **30**, pp. 654-660.)
- MARRIQ (P.), MOUGIN (M.). — Dysprotéinémies dans les cirrhoses. (*Marseille Méd.*, 1961, **98**, pp. 98-102.)
- MICHON (P.), LARGAN (A.). — Hyperglobulinémie de type myélomateux au cours d'une cirrhose. (*Sang*, 1960, **31**, pp. 251-255.)
- PARIS (J.), GÉRARD (A.), PARIS (J.C.), FILOCHE (B.). — Les cirrhoses dysglobulinémiques. (*Soc. Gastro-Entérol. Région du Nord*, 25 juin 1969.)
- PAYET (M.), SANKALE (M.), MATTERN (P.). — Dysglobulinémie majeure du type paraplasique au cours d'une fibrose hépatique. (*Sang*, 17 juin 1963.)
- ROBERT (R.). — Les cirrhoses dysglobulinémiques. (*Thèse*, Lyon, 1965.)
- SVARTZ (N.). — Are the macroglobulins giving rise to a positive sheep cell test in different diseases identical? Preliminary report. (*Acta Med. Scand.*, février 1963, **173**, pp. 249-250.)
- Les macroglobulines dans les collagénoses et dans d'autres maladies. (*Médecine et Hygiène*, 28 avril 1965, **23**, pp. 418-419.)
 - Macrogloulins in chronic pancreatitis and liver cirrhosis. (*Journ. Am. Med. Assoc.*, 12 juin 1967, **200**, pp. 951-960.)
- VARAY (A.), HARTMANN (L.), RAIN (J.D.), OLLIER (Mme). — Les cirrhoses dysglobulinémiques (cirrhoses para-waldenstromiennes, para-myélomateuses et cryoglobuliniques). Etude clinique, biologique et protidologique. (*Soc. Nat. Fr. Gastro-Entérol.*, 12 décembre 1966.)

- VARAY (A.), MALLARMÉ (J.), RAIN (J.D.). — Les cirrhoses dysglobulinémiques. (*Archives Fr. Mal. App. Dig.*, 1967, **56**, pp. 905-930.)
- WOOD (I.J.). — Non suppurative hepatitis. Study of acute and chronic forms with special reference to biochemical and histological changes. (*Med. Journ. Austr.*, 28 février 1948, **1**, pp. 249-261.)
- X... — Committee on Nomenclature of Human Immuno-Globulins. (*Bulletin de l'O.M.S.*, 1964, **30**, pp. 447-450.)

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	7
Historique	10
Les protéines sériques	12
Les dysglobulinémies en dehors des affections hépatiques	20
Les cirrhoses dysglobulinémiques	23
Conclusions	33
Bibliographie	35

